

Aus dem Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
Direktion: Professoren Dres P. Frick, A. Labhart, W. Siegenthaler

Lebenserwartung des chronischen Cor pulmonale bei multipler Lungengefässobstruktion

Katamnestische Untersuchung bei Patienten nach Aminorex-
Einnahme und nach multiplen Lungenembolien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der
Universität Zürich

vorgelegt von

GINO FRANCESCO ROSSI
von Zürich und Lugano (TI)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A.A. Bühlmann

Zürich 1979

1980



Juris Druck + Verlag Zürich



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
Direktion: Professoren Dres P. Frick, A. Labhart, W. Siegenthaler

Lebenserwartung des chronischen Cor pulmonale bei multipler Lungengefässobstruktion

Katamnestische Untersuchung bei Patienten nach Aminorex-
Einnahme und nach multiplen Lungenembolien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der
Universität Zürich

vorgelegt von

GINO FRANCESCO ROSSI
von Zürich und Lugano (TI)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A.A. Bühlmann

Zürich 1979



Juris Druck + Verlag Zürich

Lebenserwartung des chronischen
Cor pulmonale bei multipler
Lungengefäßobstruktion

Klinische Untersuchung der Patienten nach Aorten-
Ektomie und nach multipler Lungengefäßobstruktion

CHRONISCHER DIABETES
BEI DER BEHANDLUNG DER DIABETES-
KOMPLIKATIONEN



Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Patientengut und Methodik	2
III. Ergebnisse	3
IV. Diskussion	5
Tabellen 1 und 2	7/8
Legenden zu den Abbildungen	9
Abbildungen 1 bis 4	10-13
Zusammenfassung	14
Literaturverzeichnis	15
Curriculum vitae	

I. Einleitung

Aetiologisch lässt sich die zum chronischen Cor pulmonale führende multiple präkapilläre Obstruktion kleiner Lungengefäße unterteilen in:

1. multiple rezidivierende Lungenembolien
2. im Rahmen von Systemerkrankungen
(z.B. Periarteriitis nodosa, Sklerodermie)
3. Thrombarteriitiden (z.B. medikamentös)
4. Schistosomiasis
5. idiopathische pulmonale Hypertonie

Eine chronische pulmonale Hypertonie als Folge multipler Verschlüsse der kleinen Lungenvenen ist sehr selten (2).

Die Diagnose der progredienten Lungengefäßobstruktion wird wegen der geringen Symptomatologie in der Regel erst spät gestellt. Meist ist es eine auffällige, gelegentlich als neurotisch verkannte Anstrengungsdyspnoe, welche die Betroffenen zum Arzt führt.

Mit der rein symptomatischen Behandlung Antikoagulation, Digitalisierung, gelegentlich Steroide, versucht man, ein Fortschreiten der Verstopfung kleiner Lungengefäße zu verhindern und damit die Progredienz der pulmonalen Hypertonie bis zur terminalen Rechtsherzdekompensation zu verzögern.

Das chronische Cor pulmonale ist bei einer schweren multiplen Lungengefäßobstruktion selten. Durchschnittlich wurden von 1958 bis 1967 jährlich 2-3 Patienten mit diesem Syndrom an der Medizinischen Universitätsklinik Zürich hämodynamisch mittels Herzkatheter abgeklärt (8). In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um stumme rezidivierende Lungenembolien. Eine Autopsiestatistik aus Zürich 1970 bis 1974 weist ebenfalls auf die Seltenheit hin (12).

Von 1967 bis 1970 kam es, vor allem bei Frauen, zu einer Häufung teilweise schwerer pulmonaler Hypertonien im Raume der Schweiz, Deutschlands und Oesterreichs (3,4,5,7,). Gurtner et al. wiesen 1968 auf einen Zusammenhang mit dem im November 1965 eingeführten und viel benutzten Appetitzügler Aminorex fumarat (Menocil, Apiquel) hin (7). Nach Rückzug dieses Mittels Ende 1968 sank die Zahl neuer Fälle von vaskulär bedingtem Cor pulmonale ab 1970 wieder auf die Werte vor 1967.

Die vorliegende Studie vergleicht den Verlauf jener durch exogene Noxe verursachten primär vaskulären pulmonalen Hypertonien mit dem des chronischen Cor pulmonale bei multiplen rezidivierenden Lungenembolien.

II. Patientengut und Methodik

Zwischen 1963 und 1977 wurde an der Medizinischen Universitätsklinik Zürich bei 87 Patienten mittels Herzkatheter ein chronisches Cor pulmonale wegen multipler Lungengefässobstruktion diagnostiziert. Abgesehen von Einzelfällen befanden sich die Patienten in diesem Zeitpunkt noch im "ambulanten" Stadium. Die Hospitalisation erfolgte aus diagnostischen und nicht aus therapeutischen Gründen. 42 Patienten verneinten mehrmals strikt jegliche Menocil-Einnahme. Diese Gruppe umfasst ausschliesslich multiple Lungenembolien, da Erkrankungen wie die Periarteriitis nodosa nicht berücksichtigt worden sind. Tabelle 1 zeigt die Geschlechtsverteilung und das mittlere Alter bei Diagnosestellung.

43 Kranke (28 Frauen mit Menocil, 7 Männer und 8 Frauen ohne Menocil) konnten zwei- oder mehrmals untersucht werden. Wo keine klinische Nachkontrolle bestand, überzeugten wir uns durch Nachfrage bei den Hausärzten, ob die Betroffenen am 1.1.1978 noch lebten, von den Verstorbenen wurde gemäss stamdesamtlichen Angaben die Ueberlebenszeit seit Diagnosestellung ermittelt. Die Berechnung der Lebenserwartung erfolgte nach dem bei Berkson und Gage angegebenen Verfahren (1).

Lediglich 6 Patienten wurden nie antikoaguliert. Die Mehrzahl erhielt Digitalis, wenn nötig zusammen mit Diuretika, dagegen wurden keine Steroide gegeben. 2 Patientinnen setzten bei gutem subjektivem Befinden die Antikoagulation nach 5 bzw. 3 Jahren wieder ab.

III. Ergebnisse

Tabelle 2 gibt Auskunft über die Länge der Beobachtungszeiten seit der Diagnosestellung und ersten Herzsondierung. Von den 87 beobachteten Fällen starben 11 vor Ablauf eines Jahres. Im zweiten Beobachtungsjahr (Intervall 1-2) starben weitere 6, bei einer Patientin ist die Diagnose seit weniger als 24 Monaten bekannt. So liessen sich über 5 volle Jahre 54, über 10 Jahre noch 9 Patienten verfolgen. Die 41 Todesfälle sind auf Rechts-herzversagen zurückzuführen, darunter 2 der 6 nie antikoagulierten Patienten. Nach Ermittlung der Sterbewahrscheinlichkeit für jedes Jahresintervall berechneten sich die Ueberlebensraten wie in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

Von den 45 Patienten mit gesicherter Menocil-Einnahme sind 31 über 5 und 3 über 10 Jahre beobachtet worden, 21 starben innert 9 Jahren. Bei den 42 Fällen mit multiplen Lungenembolien liessen sich 23 über 5 und 6 über 10 Jahre verfolgen, 19 sind innert 10 Jahren gestorben. Ein Vergleich der Ueberlebenskurven (Abb.1) zeigt für die Menocilgruppe ein langsames, aber gleichmässiges Absinken über den ganzen Zeitraum. In der Gruppe der multiplen Lungenembolien fallen $\frac{4}{5}$ aller Todesfälle in die ersten 4 Jahre. Für die Patienten mit Menocil-Einnahme ist die Chance, 5 Jahre zu überleben, 73 % und damit 11,8 % besser als für die andere Gruppe. Dagegen sind die Ueberlebensraten für 10 Jahre mit 49,6 % für die Menocilgruppe gegenüber 52,3 % für die Gruppe mit multiplen Lungenembolien annähernd gleich.

Unterteilt man weiter nach Geschlecht, so ist bei der Menocilgruppe statistisch keine Aussage betreffend die 3 immer noch

lebenden Männer möglich. In Abbildung 2 sind die Ueberlebenskurven für das chronische Cor pulmonale bei multiplen Lungenembolien nach Geschlecht getrennt aufgetragen. Von den 18 Männern starben 10 innert 10 Jahren, 9 wurden über 5 und 3 über 10 Jahre beobachtet. Die daraus errechneten Ueberlebensraten sind 55,1 % für 5 und 41,3 % für 10 Jahre. Bei den 24 Frauen starben 9 innert 6 Jahren, 14 wurden über 5 und ebenfalls 3 über 10 Jahre verfolgt. Die Ueberlebensraten für 5 und 10 Jahre belaufen sich auf 65,9 % bzw. 60,8 %. Bemerkenswert ist das im ersten Jahr starke Absinken bei den Männern. Mit 4 Todesfällen sinkt die Ueberlebenschance auf 77,8 %, währenddem für die Frauen die Chance, das erste Jahr zu überleben, 87,5 % beträgt. Nach der Annäherung im zweiten und dritten Jahr folgt ein um beinahe 20 % schlechterer Verlauf bei den Männern vom 6. bis 10. Jahr.

Untersucht man den Verlauf in Beziehung zum Lungengefäßwiderstand, so erscheint lediglich eine Zweiteilung in Patienten mit über $1000 \text{ dyn sec cm}^{-5}$ Widerstand und solche darunter sinnvoll. Letztere umfassen 32 Fälle (12 Männer, 20 Frauen), darunter die einzigen 3 Männer nach Menocil-Einnahme. Das Kollektiv dieser leichten und mittelschweren pulmonalen Hypertonien zeigt in der Ueberlebenskurve (Abb. 3) bis zum 7. Jahr einen steten Abfall bis auf 64,2 %. Es wurden noch 20 Patienten bis dahin beobachtet.

Wegen 2 Todesfällen im 1. Jahr sinkt die Ueberlebensrate der Menocilgruppe rascher, der 3. Todesfall in dieser Gruppe tritt erst im 6. Beobachtungsjahr ein. Im Gegensatz dazu stirbt im 1. Jahr nach Diagnosestellung bei den multiplen Lungenembolien kein Patient, dann aber vom 2. bis 7. Jahr sterben 8 Patienten.

Die Ueberlebenskurve der schweren pulmonalen Hypertonien mit einem Lungengefäßwiderstand über $1000 \text{ dyn sec cm}^{-5}$ ist gerade umgekehrt (Abb. 4). Von den 30 Frauen mit Menocil in der Anamnese starben in den ersten 5 Jahren 10, in den darauffolgenden 4 Jahren nochmals 8. Daraus ergeben sich Ueberlebens-

raten von 66,5 % für 5 bzw. 36,6 % für 10 Jahre. Die im Durchschnitt 6 Jahre jüngere Gruppe der multiplen Lungenembolien mit schwerer pulmonaler Hypertonie weist im 1. Jahr mit 7 Todesfällen die höchste Sterberate aller untersuchten Gruppen auf. Dann verflacht sich die Absterbekurve. Bis zum 5. Jahr starben noch 3 Patienten, bis zum 10. nur noch 1 Patient, so dass die Ueberlebensraten für 5 Jahre 60 % und für 10 Jahre 54 % betragen.

IV. Diskussion

Allgemein wird der ungünstige Verlauf aller Formen des vaskulär bedingten chronischen Cor pulmonale erwähnt (8,10).

Erste Arbeiten berichten von einer besonders schlechten Prognose des Cor pulmonale nach Menocil-Einnahme. In Einzelfällen wird für Menocil auch von Reversibilität der pulmonalen Hypertonie berichtet (6,9). Die erste Verlaufskontrolle der bis 1971 bekannten 66 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Zürich zeigte für das Cor pulmonale nach Menocil-Einnahme einen etwas günstigeren Verlauf als für die chronische Rechtsherzüberlastung nach multiplen Lungenembolien (3). Nach weiteren 7 Jahren erscheint jetzt der Verlauf annähernd gleich bei Menocil und bei multiplen rezidivierenden Lungenembolien. Diese Ergebnisse entsprechen denen von Turing et al., die den Verlauf bei 52 Patienten aus demselben Einzugsgebiet, von denen 36 Menocil eingenommen hatten, untersucht haben (11).

Die Beobachtung unserer Patienten zeigt, dass die Mehrzahl in der Menocilgruppe, auch bei schwerer pulmonaler Hypertonie, nicht in Spitälern stirbt. Deshalb dürfte diese Art des chronischen Cor pulmonale kaum je einer grösseren pathologisch-anatomischen Untersuchung zugänglich sein.

Für den schlechten Langzeitverlauf bei den Männern mit multiplen rezidivierenden Lungenembolien kann keine Erklärung

gefunden werden. Ein unerwartetes Ergebnis zeigt der Vergleich der beiden nach Höhe des Lungengefäßwiderstandes eingeteilten Ueberlebenskurven für multiple Lungenembolien. Die Lebenserwartung scheint ab 4. Jahr nach Diagnosstellung unabhängig von der Höhe des Lungengefäßwiderstandes zu sein.

Die Dauerantikoagulation ist bei einer multiplen Lungengefäßobstruktion, gleich welcher Genese, angezeigt.

Tabelle 1: Chronisches Cor pulmonale bei multipler
Lungengefäßobstruktion. Patienten aus der
Beobachtungszeit 1963-1977

Menocil in der Anamnese	Männer	3	(39 / 48 / 52 Jahre)
	Frauen	42	(50,2 ± 10,3 Jahre)
	Total	45	(49,1 ± 10,1 Jahre)

multiple Lungenembolien (kein Menocil)	Männer	18	(48,3 ± 12,8 Jahre)
	Frauen	24	(46,1 ± 12,7 Jahre)
	Total	42	(46,7 ± 13,3 Jahre)

alle zusammen		87	(48,5 ± 11,4 Jahre)
---------------	--	----	---------------------

Tabelle 2: Krankheitsverlauf

Beobachtungsdauer (Intervalle in Jahren)	Total	im Intervall ausgeschieden	
		gestorben	lebt

0 - 1	87	11	-
1 - 2	76	6	1
2 - 3	69	7	1
3 - 4	61	4	3
4 - 5	54	-	-
5 - 6	54	6	3
6 - 7	45	3	2
7 - 8	40	1	5
8 - 9	34	2	7
9 - 10	25	-	16
10 - 11	9	1	8

Legenden zu den Abbildungen

Abb. 1

Chronisches Cor pulmonale bei multipler Lungengefäßobstruktion. Ueberlebensraten des Gesamtkollektivs sowie aufgeteilt nach den beiden Gruppen: multiple Lungenembolien (MLE) und positive Aminorex-anamnese.

Abb. 2

Chronisches Cor pulmonale bei multiplen Lungenembolien. Ueberlebensraten für 18 Männer und 24 Frauen.

Abb. 3

Chronisches Cor pulmonale bei multipler Lungengefäßobstruktion mit einem pulmonalen Widerstand unter $1000 \text{ dyn sec cm}^{-5}$. Gesamtüberlebensrate sowie aufgeschlüsselte Ueberlebenskurven für multiple Lungenembolien (MLE) und nach Aminorex-Einnahme.

Abb. 4

Chronisches Cor pulmonale bei multipler Lungengefäßobstruktion mit einem pulmonalen Widerstand über $1000 \text{ dyn sec cm}^{-5}$. Gesamtüberlebensrate sowie aufgeschlüsselte Ueberlebenskurven für multiple Lungenembolien (MLE) und nach Aminorex-Einnahme.

ABB. 1

Lebenserwartung : Cor pulmonale bei multipler Lungengefäßobstruktion

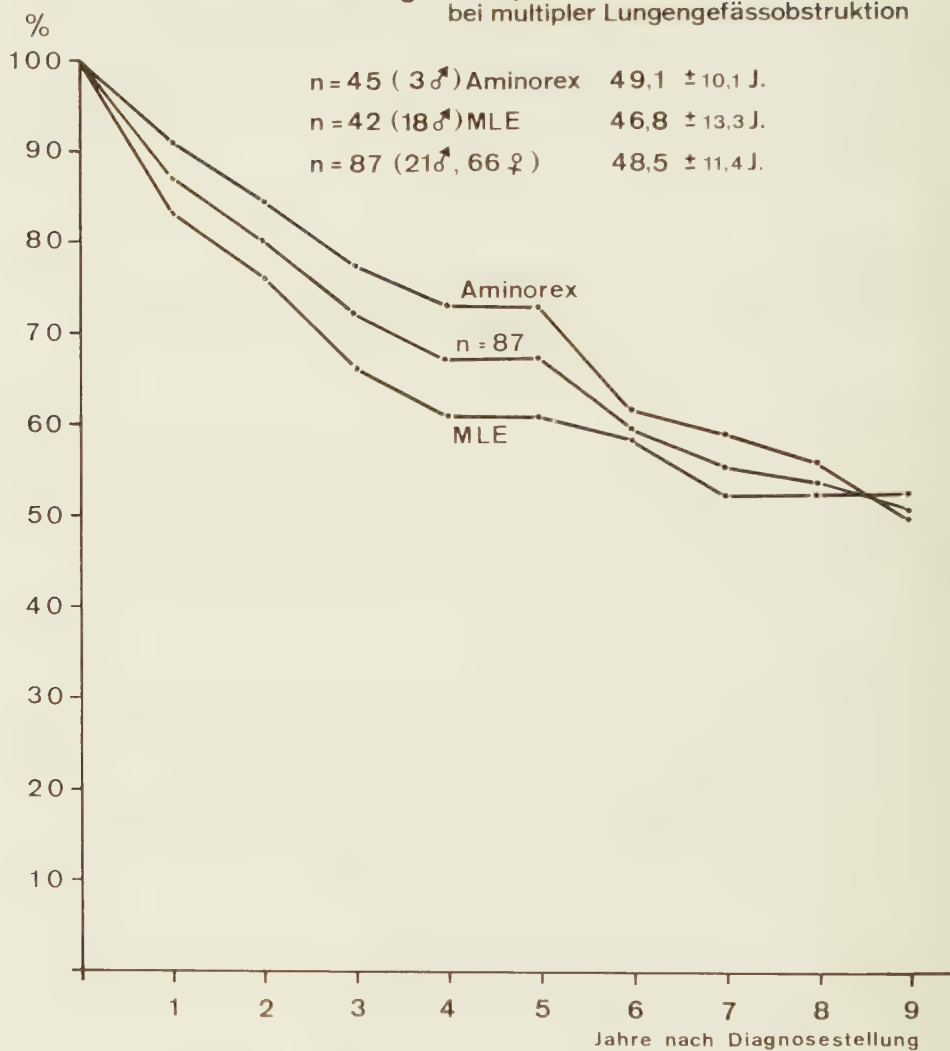


ABB. 2

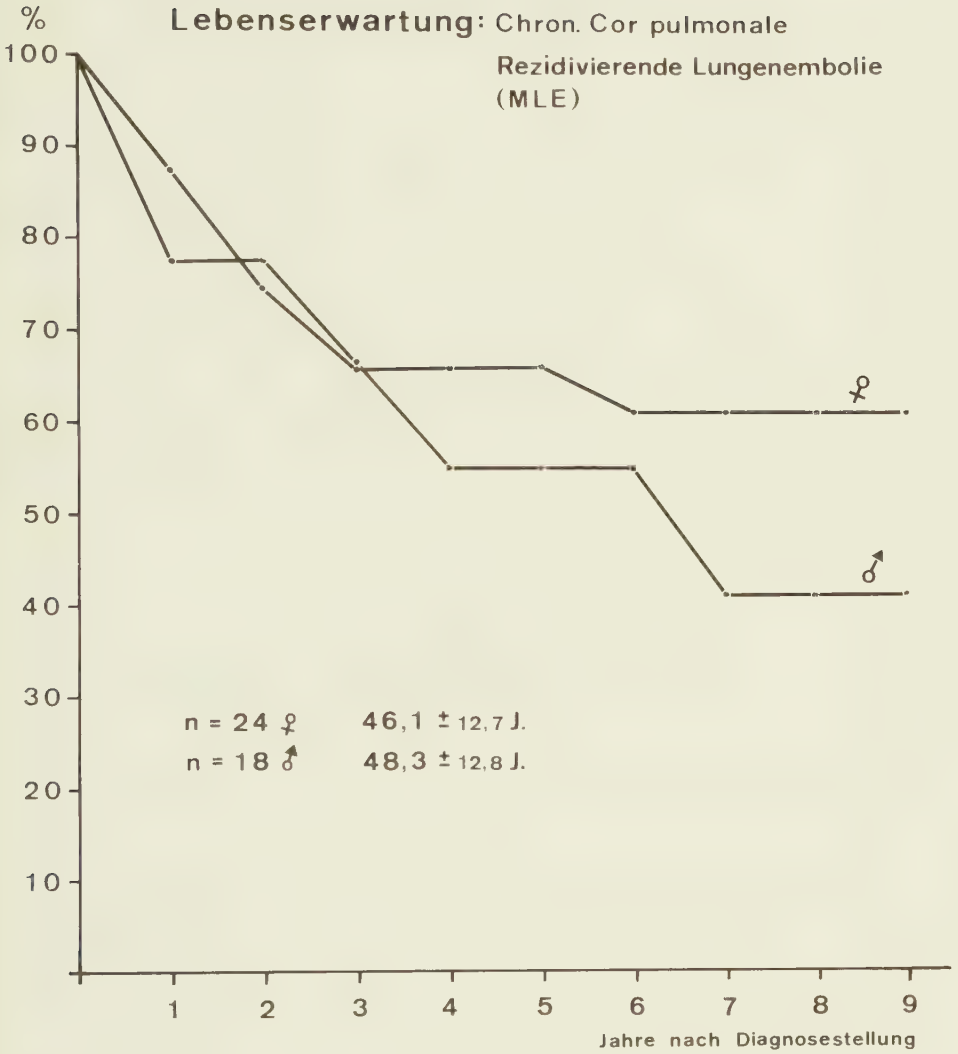


ABB. 3

Überlebensraten

bei Rb vasc. pulm. unter $1000 \text{ dyn sec cm}^{-5}$

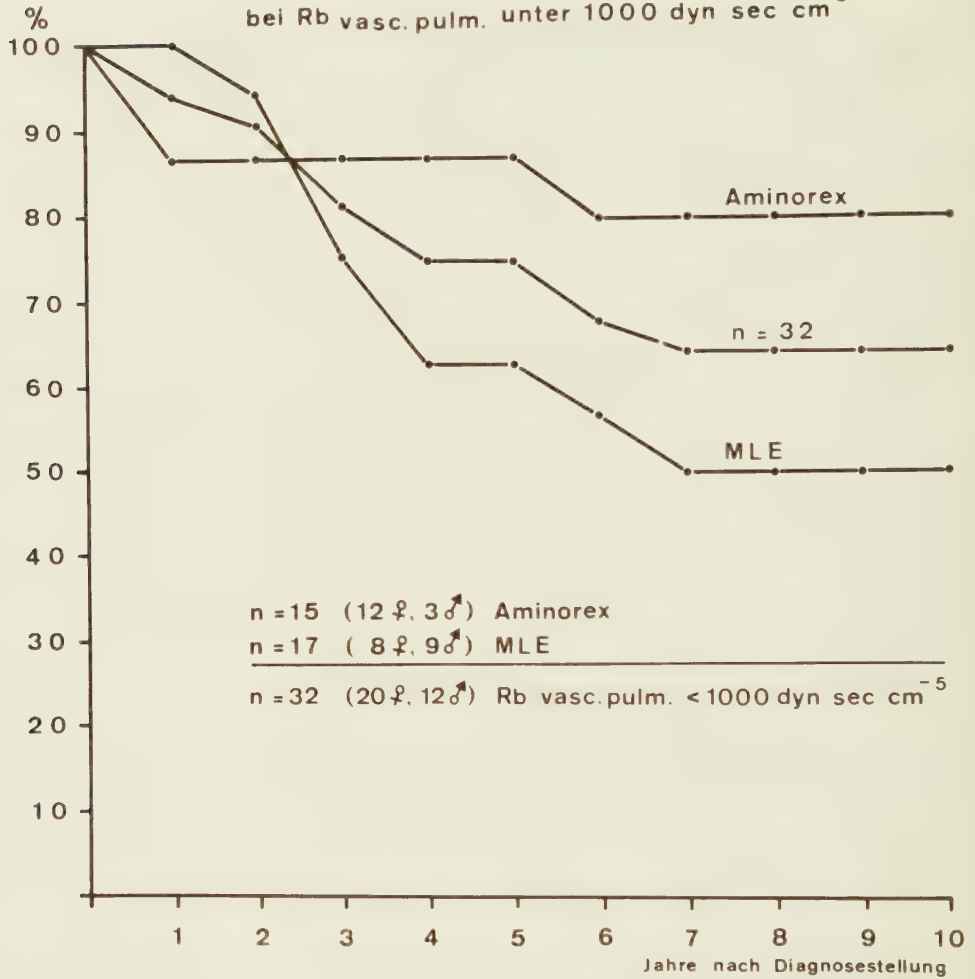
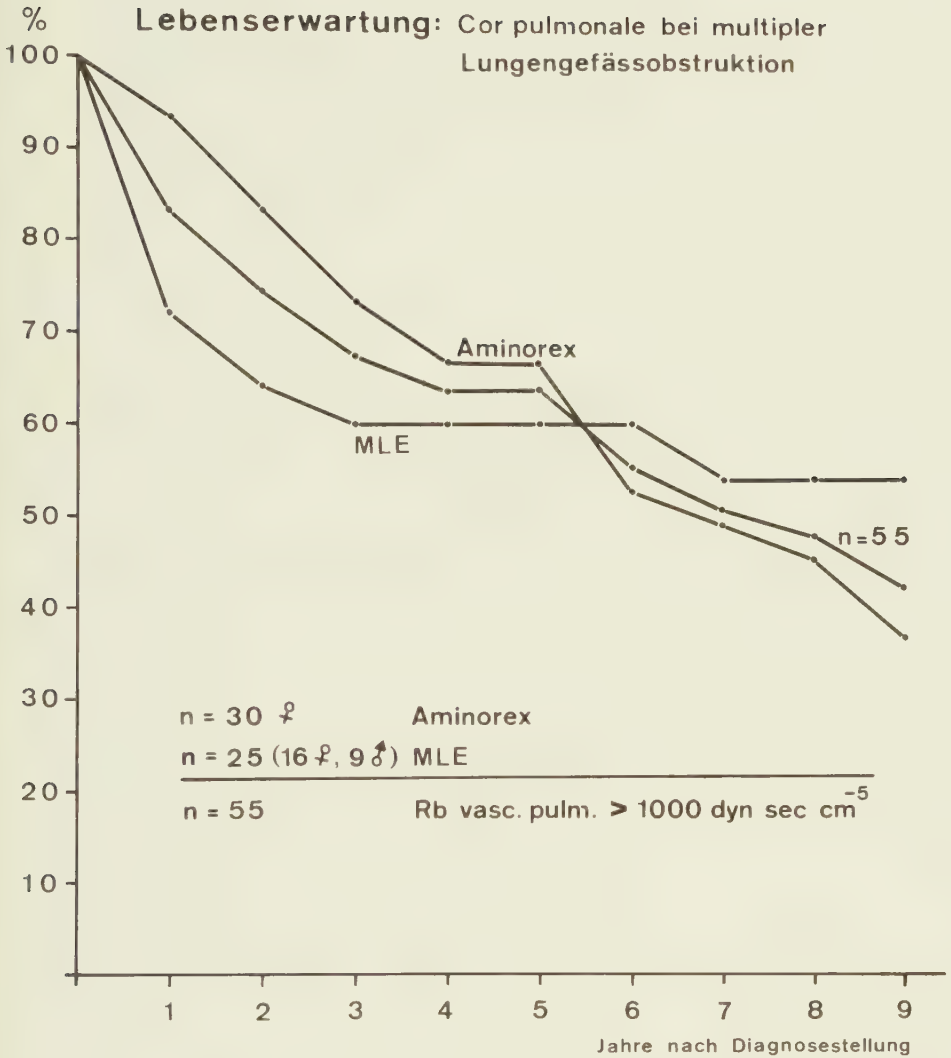


ABB. 4



Zusammenfassung

87 Patienten mit chronischem Cor pulmonale vaskulärer Genese wurden über 1-10 Jahre beobachtet. 45 gaben Abmagerungskuren mit Aminorex fumarat (Menocil) an, bei 42 sind rezidivierende Lungenembolien die Ursache der multiplen Lungengefäßobstruktion.

Nach 10 Jahren sind die Überlebensraten für beide Gruppen um 50 %.

Bei den multiplen Lungenembolien ergibt sich für Männer ein schlechterer Verlauf als für Frauen.

Bei einem Lungengefäßwiderstand unter $1000 \text{ dyn sec cm}^{-5}$ beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit für 10 Jahre 64,2 %, bei über $1000 \text{ dyn sec cm}^{-5}$ nur noch 42 %.

Für multiple Lungenembolien scheint der Verlauf 4 Jahre nach Diagnosestellung unabhängig vom Lungengefäßwiderstand zu sein.

Literaturverzeichnis

1. Berkson J., Gage R.P.: Calculation of Survival Rates. Proc. Staff. meet. Mayo clin. 25, 270 (1950).
2. Chawla S.K., Kittle F., Faber L.P., Zensik R.I.: Pulmonary veno-occlusive Disease. Ann.Thorac. Surg. 22/3, 249 (1976).
3. Corrodi P., Bühlmann A.A.: Zur Prognose des Cor pulmonale bei multipler Lungengefäßobstruktion unter Dauerantikoagulation. Schweiz. med. Wschr. 103, 96 (1973).
4. Follath F., Burkart F., Schweizer W.: Drug-induced pulmonary hypertension? Brit. med. J. 1971/1, 265.
5. Gahl K., Fabel H., Greiser E., Harmjanz D., Ostertag H., Stender H.-St.: Primär vaskuläre pulmonale Hypertonie. Z. Kreisf. Forsch. 59/10, 865 (1970).
6. Gertsch M., Stucki P.: Weitgehend reversible primäre vaskuläre pulmonale Hypertonie bei einem Patienten mit Menocileinnahme. Z. Kreisf. Forsch. 59/10, 902 (1970).
7. Gurtner H.P., Gertsch M., Salzmann C., Scherrer M., Wyss F.: Häufen sich die primär vaskulären Formen des chronischen Cor pulmonale? Schweiz. med. Wschr. 98, 1579 und 1695 (1968).
8. Nager F., Bühlmann A.A.: Therapie und Prognose des chronischen Cor pulmonale. Schweiz. med. Wschr. 100, 135 (1970).
9. Simon H., Felix R.: Reversible pulmonal arterielle Hypertonie nach Einnahme von Menocil. Med. Klin 72, 1685 (1977).
10. Sutton G.C., Hall R.I., Kerr I.H.: Clinical course and late prognosis of treated subacute massive, acute minor and chronic pulmonary thromboembolism. Br. Heart J. 39/10, 1135 (1977).
11. Turina J., Wirz P., Krabenbühl H.P.: Verlauf und Prognose der primären pulmonalen Hypertonie. Schweiz. med. Wschr. 107, 1825 (1977).
12. Vogt P., Rüttner J.R.: Das Cor pulmonale aus pathologisch-anatomischer Sicht. Schweiz. med. Wschr. 107, 549 (1977).

Curriculum vitae

R o s s i Gino Francesco

geboren am 12.12.1947 in Zürich.

Verheiratet, 2 Kinder.

6 Jahre Primarschule in Zürich-Oberstrass, danach 6½ Jahre Mittelschule am kantonalen Realgymnasium Zürichberg, 1967 Abschluss mit Matura Typus B.

Medizinstudium an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich. Abschluss mit dem eidgenössischen Staatsexamen im Frühjahr 1975.

1975-77 Assistent im Stadtspital Triemli, Anaesthesieabteilung.

1977/78 Assistent im Universitätsspital Zürich, Lungenfunktionslabor der Medizinischen Klinik.

seit September 1978 Assistent im Kinderspital Zürich, Anaesthesieabteilung.

